

Die Equine Herpesvirus 1 (EHV-1)- Infektion mit neurologischem Gangbild beim Pferd – Informationen für den Tierarzt/-ärztin

Prof. Dr. Lutz Göhring, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München,

Prof. Dr. Klaus Osterrieder, Veterinärmedizinische Fakultät der Freien Universität Berlin

Aus aktuellem Anlass haben wir dieses Informationsblatt zusammengestellt. Sollten noch Fragen nach dem Durchlesen dieses Texts bestehen, so wenden Sie sich bitte an:

Klinik für Pferde – Abteilung Innere Medizin und Reproduktion

Ludwig-Maximilians Universität

Lutz Göhring, DVM, MS, Ph.D., Dipl. ACVIM/ECEIM,

Professor für Innere Medizin und Reproduktion beim Pferd

089 – 2180 2627 KontaktInnereRepro@pferd.vetmed.uni-muenchen.de

Institut für Virologie

Freie Universität Berlin

Klaus Osterrieder, Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.

Professor für Virologie

030 – 838 51833

Einleitung:

Die Erkrankung des Rückenmarks im Zusammenhang mit einer EHV-Infektion beim Pferd ist eine seltene, jedoch eine sich häufig unter Ausbruchsbedingungen manifestierende Erkrankung. Die Erkrankung des Rückenmarks wird aus dem Englischen als EHM oder “Equine Herpesvirus-associated Myeloencephalopathy“ bezeichnet. Ein höherer Anteil der Pferde hat Fieber und meist nur ein kleiner Anteil zeigt ein neurologisches Gangbild, zu der Ataxie und Parese/Paralyse gehören. Eigentlich alle Ausbrüche stehen im Zusammenhang mit einer EHV-1-Infektion, EHV-4 wurde in extrem seltenen Ausnahmefällen als Ausbruchsursache beschrieben. Beim EHV-1-Erreger unterscheidet man zwischen zwei “Biotypen”, wobei einer der beiden, die sogenannte D-Variante, in der Vergangenheit häufiger mit neurologischen Ausbrüchen assoziiert wurde als die N-Variante. Man vermutet, dass eine schnellere Replikation der D-Variante zur schnelleren Verbreitung des Erregers im Pferd und in andere führt.

Wichtig: Alle Maßnahmen zum Eindämmen einer Infektion und Behandlungen im Bestand, wie sie im weiteren Verlauf beschrieben werden, sind identisch ungeachtet davon ob es sich um die D- oder N-Variante von EHV-1 handelt, oder um EHV-4. Ziel muss es immer sein um eine weitere Ausbreitung im Bestand zu verhindern, denn nur ein infiziertes Pferd kann u.U. eine EHM entwickeln.

EHV verursacht eine Infektion und Erkrankung der oberen Atemwege (Nasengänge, Rachen, Luftröhre und Bronchien). Es kommt zu einer starken Vermehrung von Virus, das durch Tröpfchen bei Husten oder Schnauben in die Umgebung abgegeben wird. Sehr leicht können dabei auch die benachbarten Pferde, die im direkten aber auch indirekten Kontakt mit dem Ausscheider stehen, infiziert werden.

Eine EHM tritt deutlich häufiger im Winter und im Frühjahr auf. Abhängig von Immunstatus und Infektionsdruck beim individuellen Pferd kann eine Infektion anschlagen. Ob es zur EHM kommt hängt von weiteren Risikofaktoren wie Immunstatus, Alter, Geschlecht und Rasse des Pferdes zusammen sowie mit dem Auftreten einer Viraemie.

Klinischer Verlauf einer Infektion:

Eine Infektion mit EHV-1 ist durch drei aufeinanderfolgende Phasen gekennzeichnet, welche sich auch teilweise überschneiden können (siehe auch Fig. 1):

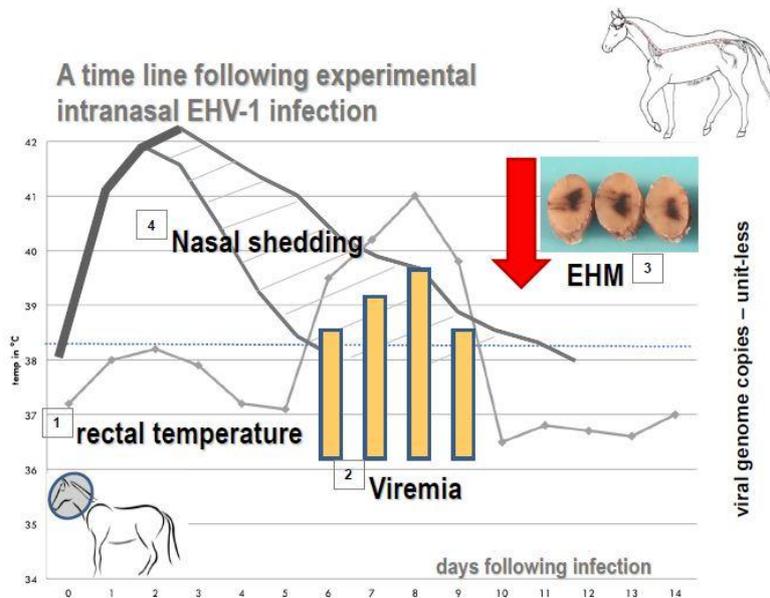
- I. Infektion und Vermehrung in den oberen Atemwegen
- II. Ausbreitung von Virus über die Blutbahn (Virämie)
- III. Infektion der kleinen Blutgefäße im Rückenmark mit Folge von infarktähnlichen Veränderungen und neurologischen Ausfallserscheinungen. Der Schweregrad der neurologischen Ausfälle ist von der Zahl der Infarkte (kumulatives Erkrankungsbild) abhängig.
-

Phase I, ganz besonders aber Phase II gehen in der Regel mit Fieber einher, das z.T. sehr hoch sein kann. Regelmäßiger Impfschutz beeinflusst die Phasen I und II.

Was kann man während einer Stallinfektion mit EHV-1 tun ?

- Quarantäne für den gesamten Stall, keine Neuzugänge. Sollten Pferde den Bestand verlassen, dann nur zu Isolationszwecken ohne möglichen Pferdekontakt (500m Distanz). Denken Sie auch daran, dass jeglicher Transport mit Stress einhergeht und schlummernde Infektionen reaktivieren kann. Besucherverkehr einschränken. Unerlässlicher Besuch (Hufschmied, Tierarzt) muss bei jedem Pferd individuelle Schutzkleidung tragen.
- Die 3 Is: Identify – Investigate – Isolate
Erkennen von (Neu)erkrankungen mittels Fieberdetektion, Suchen nach der Ursache (Erregernachweis), Isolation des betroffenen Einzeltiers.

Fig. 1



This figure illustrates findings of nasal shedding; rectal temperature; viremia, and the (potential) occurrence of EHM following an experimental intranasal infection with EHV-1. X-axis: time in days; infection on day=0; Y-axis: rectal temp.in °C; alternative Y-axis: unit-less scale for viral genome quantities; dotted line: fever cut-off (38.3°C-101.3°F). 1- rectal temperature curve is often bi-phasic. Secondary fever is associated with 'cell-associated viremia'; 2- cell-associated viremia, duration 3 – 5 days as determined by PCR; 3- clinical EHM usually follows viremia; 4- nasal shedding is high during the first 3 days and may be associated with a primary fever. Duration of nasal shedding varies significantly between horses, which is represented by the area between the 2 lines of nasal shedding.

Diagnosestellung: Eine Diagnose kann zeitnah über einen Nasentupfer und über venöses Blut (in EDTA), beides mittels PCR und Virusanzucht, getestet werden. Mehrere Labors in Deutschland stehen hierfür zur Verfügung. Zur Entnahme eines Nasentupfers tragen Sie bitte unbedingt Einmalhandschuhe und einen Rektalhandschuh am pferd-nahen Arm damit Hand und Arm nicht kontaminiert werden. Keine BU-Tupfer Systeme verwenden, da diese mit einem Geltransportmedium versehen sind. Im Idealfall einen Polyester-Tupfer in Virustransportmedium (VTM) versenden. Wenn VTM nicht vorliegt, dann lieber in einem leeren Röhrchen. (siehe Fig. 2). Sie können das Institut für Virologie an der Freien Universität Berlin (no.34@fu-berlin.de) um Zusendung von Probenröhrchen und Tupfern bitten!

Achten Sie auf **Fieber bei Pferden!** Am besten 2x tägliches Fiebermessen bei Verdacht. Pferde in Ruhe mit einer Temperatur höher als 38,0°C gelten als verdächtig und deren direkte Nachbarn sollten untersucht werden (siehe auch unter ‚Behandeln‘).

Wie ein Ausbreiten im Bestand verhindern?

- Stalleinheiten abgrenzen, Pferdebewegungen und Kreuzungsmöglichkeiten einschränken, ‚Aktivitäten‘ auf ein Minimum beschränken.
- Unnötigen Personenverkehr zwischen Stalleinheiten vermeiden.
- Strategischer Einsatz von Stallpersonal (getrennte Teams, Arbeiten von ‚Sauber‘ nach ‚Schmutzig‘)
- Strategisches Platzieren von Desinfektionsmatten zur Schuhdesinfektion zwischen Stalltrakten.
- Wenn Pferde in Einzelboxen gehalten werden, dann muss für jedes Pferd ein individueller Kittel sowie Einmalhandschuhe zur Verfügung gestellt werden. Der Kittel wird am besten

am Eingang der Box aufgehängt. Bei jedem Kontakt mit dem Pferd muss ein neues Paar Handschuhe angezogen werden. **Im Besonderen der Kontakt mit dem Kopf und den Nüstern des Pferdes sollten auf ein Minimum beschränkt werden (größte Ausscheidungsquelle).** Nach Verlassen der Box mit den Schuhen direkt über eine Desinfektionsmatte gehen oder in ein Desinfektionsbad (vgl. Liste der DVG) steigen.

- Händewaschen zwischen jedem Pferdekontakt ist Pflicht!
- Bei der neurologischen Verlaufsform kann es auch zeitgleich zu EHV-1-assoziierten **Aborten** kommen. Plazenta, Fruchtwasser, Fruchthüllen und das abortierte Fohlen enthalten große Mengen an infektiösem Virus. Stuten scheiden Virus noch bis zu 5 Tage nach dem Abort mit den Lochien aus.



Fig. 2

1- Dacron™ – or Polyester-tipped swabs; 2- with a bendable, plastic shaft; 3- wear disposable gloves and change between horses; 4- place your thumb against the nasal septum and grasp with your fingers across the nasal plane; 5- quickly insert both swabs in the nasal passage. Go in-and-out for at least 3 – 4x. Make sure there is contact with nasal mucosa; 6- swabs show some signs of cellular debris; 7- for PCR analysis swabs should go into an empty transport container, plastic shaft can be broken off to allow the tube top to be secured; 7-label each tube with horse and client ID.

- Wenn es möglich ist ein Pferd mit Fieber zu isolieren, dann sollte dies umgehend geschehen. Achten Sie darauf dass beim Umstellen von Pferden andere nicht in Kontakt mit dem Fieberpferd kommen.
- Wenn direkter Kontakt (Nase-zu-Nase) von Nachbarpferden über eine durchlässige Trennwand zweier Boxen möglich ist, sollte diese mit Plastikfolie abgeklebt werden.
- Behandeln mit Entzündungshemmern (NSAID): Pferde mit Fieber sollten so schnell wie möglich und kontinuierlich während der Fieberphase UND ZUSÄTZLICHE 3 – 5 TAGE nachdem sie wieder „fieberfrei“ sind mit Entzündungshemmern (Flunixin meglumin oder Firocoxib) behandelt werden. Diese relativ günstige Therapieform kann die zur Phase III führende Infektion der kleinen Blutgefäße im Rückenmark erschweren, der Erfolg hängt aber vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ab. (Dosierungen: Flunixin Meglumin 1.1 mg/kg IV 2x tägl.; Firocoxib Erstdosis: 0.2mg/kg IV 1x tägl., dann 0.1 mg/kg IV 1x tägl.). Da grundsätzlich über MEHRERE TAGE behandelt werden muss raten wir zu einem COX-2 spezifischen NSAID). Kortikosteroide können anstatt NSAID während

Phase III in einer moderaten Dosierung (Dexamethason 0.01 – 0.05mg/kg IV/IM 1x täglich) für bis zu 3 Tage. eingesetzt werden. Danach, wenn nötig, sollte wieder auf NSAID gewechselt werden.

ACHTEN SIE DARAUF, DASS SELBST BEI NUR MILDEM NEUROLOGISCHEM GANGBILD DIE BLASENFUNKTION SEHR DEUTLICH EINGESCHRÄNKT SEIN KANN. Da es sich in der Regel um eine Sphincterhyperaktivität handelt, muss der

Harnabsatz regelmäßig beobachtet werden um gegebenenfalls zu katheterisieren wenn dieser ausbleibt. Bei wiederholtem (aseptischen) Katheterisieren muss ein Pferd antibiotisch versorgt werden!

- Behandeln mit Virushemmern, sog. Virustatika: **WICHTIG: EIN EINDEUTIG POSITIVER EFFEKT DIESER MITTEL WURDE IM INFEKTIONSEXPERIMENT BIS JETZT NICHT NACHGEWIESEN.** Wenn Pferde behandelt werden sollen, dann erscheint es am aussichtsreichsten wenn sehr früh (mit dem ersten Fiebertag) mit der Behandlung begonnen wird. Ein Pferd sollte dann kontinuierlich während der Fiebertagen **UND ZUSÄTZLICHE 5 – 10 TAGE** nachdem sie wieder „fieberfrei“ sind mit Valaciclovir (30mg/kg PO 3x tägl. für 48 Stunden, dann 20mg/kg PO 2x tgl.). Es besteht bisher keine Evidenz für die Behandlung mit Ganciclovir oder Aciclovir IV. Von Aciclovir *per os* wird dringend und ausdrücklich abgeraten, da es oral nicht bioverfügbar ist. Es ist unwahrscheinlich dass ein Einsatz von Virustatika während Phase III (siehe Fig. 1) einen therapeutischen Vorteil hat.
- Unterstützend kann der gesamte Pferdebestand mit Vitamin E (1000 IU pro Pferd 1x tgl. PO) behandelt werden. Es liegen jedoch keine Studienergebnisse vor, die die Evidenz einer solchen Therapie beweisen. Dasselbe gilt für DMSO Infusionen (1 – 2x tgl eine 5% Lösung). Es kursieren noch Berichte über weitere Therapien und Behandlungen, wobei generell die entsprechende Evidenz für eine Wirksamkeit komplett fehlt, die Behandlungen aber auch mit Nebenwirkungen behaftet sind. Bitte wiegen Sie diese Behandlungsstrategien mit dem Arzneimittelrecht und dem Prinzip der Sorgfaltspflicht ab.
- Die Quarantäne kann wieder aufgehoben werden, wenn es über einen Zeitraum von 4 Wochen zu keinen weiteren neurologischen Fällen oder Fieber mehr gekommen ist.
- Herpesviren sind durch gängige Desinfektionsmittel einfach zu inaktivieren.

Andere Pferdebestände im Umkreis – was rät man?

- Ein Ausbruch einer EHV-1-Infektion bleibt meistens auf einen Bestand beschränkt. Zur Ausbreitung in andere Bestände kann es aber z.B. bei direktem ‚Zaunkontakt‘ kommen, oder dann wenn ein Pferd aus einem infizierten Betrieb in einen anderen wechselt. Sehr unwahrscheinlich ist die Übertragung des Virus durch den Behandelnden (Hände, Gegenstände oder Kleidung) bei intakten Hygienebarrieren (Einmalhandschuhe, Kittel, Kopfbedeckung, Handhygiene, Desinfektionsmatte), es sei denn es wird grob fahrlässig gehandelt. Unter virus-günstigen Umständen, gleichbleibende Temperaturen, geschützt vor Sonneneinstrahlung und Austrocknung, kann das Virus auf Textilien und glatten Oberflächen für mehr als 24 Stunden infektiös bleiben. Trotzdem sollten Tierärzte, Dentisten und Hufschmiede den Besuch eines Bestandes unter Quarantäne zum Ende einer Tagestour einplanen. Betriebseigene Kleidung und Schuhwerk sollte vor Betreten

der Stallungen angezogen werden, und bei Besuch von mehreren individuellen Tieren sollte das Prinzip ‚von Sauber nach Schmutzig‘ beachtet werden. Individuelles Tier = individuelle Schutzkleidung! Materialien wie Nasenschlundsonde, Bremse, Zahngerätschaft, Hufuntersuchungs – oder bearbeitungsmaterial muss nach Benutzung in seifigen Desinfektionslösungen gereinigt werden. **Es handelt sich hier um Vorsichtsmaßnahmen. Eine Virusübertragung von einem Bestand auf den anderen ist bei Inachtnahme dieser Maßregeln nahezu ausgeschlossen.**

- Die räumliche Distanz zwischen Betrieben aber auch zwischen Pferden bietet die größte Sicherheit um eine Übertragung von Virus zu vereiteln.
- Während eines Ausbruches in der Region wird geraten, den Kontakt mit bestandsfremden Pferden zu meiden. Veranstaltungen oder Lokalitäten bei denen Pferde aus verschiedenen Beständen zusammenkommen, sollten gemieden werden.
- Fieber und geringgradig vergrößerte und reaktive mandibuläre Lymphknoten sind die wichtigsten, allerdings auch unspezifische, Indikatoren für eine EHV-1-Infektion. Sollten Sie zu einem Pferd mit dem Vorbericht Fieber gerufen werden, so treffen Sie bitte die nötigen Maßnahmen bzgl. Kleidung, Einmalhandschuhe, und Maßnahmen der 3Is (siehe oben).
- Impfungen: In den umliegenden Betrieben können bereits grundimmunisierte und regelmäßig gegen EHV-1 geimpfte Pferde, wenn fieberfrei, eine Boosterung erhalten. Theoretisch kann man beim Einsatz von Lebendimpfstoffen mit einer schnelleren Antwort des angeborenen und zellulären Immunsystems gerechnet werden, aber die Evidenz für eine Wirksamkeit steht im Moment noch nicht zur Verfügung. Beim Besitzer sollte auch kein falsches Sicherheitsgefühl nach sogenannter Notimpfung geweckt werden, denn eine Verringerung des Infektionsrisikos wird nur erreicht, wenn effektive Hygienemaßnahmen und die räumliche Distanz zwischen Pferden konsequent eingehalten werden.

In einer amerikanischen Studie (Traub et al. 2013) wurde der Verdacht geäußert, dass Pferde die innerhalb von 5 Wochen mit einem multi-valenten Impfstoff (ein Impfstoff der neben EHV-1 Antigenen auch andere Antigene wie Influenza, Tetanus, Enzephalitis-Erreger) geimpft wurden und unter Wettkampfbedingungen in Kontakt kamen mit EHV-1, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten um eine EHM zu entwickeln als Pferde die vor mehr als 5 Wochen geimpft wurden. Ringimpfungen in offensichtlich Virus-negativen Beständen sollte daher bis auf weiteres nur nach ausführlicher Risikobewertung durchgeführt werden.

- Paraimmunitätsinducer können eingesetzt werden, allerdings wird nicht dazu geraten, da die Evidenz über deren Effektivität nichts bekannt ist. Auch ist nichts bekannt über die Möglichkeit der Reaktivierung von latenter Virus. Beim Besitzer sollte kein falsches Sicherheitsgefühl geweckt werden. Hygienemaßnahmen und die Einhaltung räumlicher Distanz zwischen den Pferden sind die entscheidenden Kriterien um das Infektionsrisiko zu vermindern. Auch bei diesen Substanzen gilt das unter Impfungen beschriebene **und sollte bis auf weiteres nur nach ausführlicher Risikobewertung durchgeführt werden.**

Lutz S. Göhring
Klaus Osterrieder